

WO2005022995

Publication Title:

PERFUSION CIRCUIT

Abstract:

Abstract of WO2005022995

The invention relates to an arrangement for a perfusion circuit for extracorporeally preserving vitality or regenerating organs, extremities or tissue lobuli (in the following organs) for use during transplants or during extracorporeal liver support or for biochemical or pharmacological analysis of isolated organs (3). The arrangement is comprised of an organ perfusion chamber (1) having a controllable temperature device (2) and an organ (3) stored therein, whereby the organ (3) is surrounded by an impermeable protective covering (4) and, in addition, is completely surrounded by a storage liquid (5). The arrangement also has a vitality-preserving circuit comprising a perfusate circuit, a oxygenator Ox, a dialyzer Dia, a dialyzate circuit, and a heat exchanger WT. The perfusate circuit consists of one or two pumps (P1, P2), of two valves (V1, V2) for dosing the perfusate partial flows and for setting the mixing ratio, said setting being independent of the dosing, during the preparation of perfusate for physiologically supplying the organ (3), and consists of no more than two reservoirs (R1, R2) for collecting the perfusate.

e1d Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. März 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/022995 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷:

A01N 1/02

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): TECHNISCHE UNIVERSITÄT DRESDEN [DE/DE]; Mommsenstrasse 13, 01062 Dresden (DE). UNIVERSITÄT LEIPZIG [DE/DE]; Ritterstrasse 26, 04109 Leipzig (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE2004/001945

(22) Internationales Anmeldedatum:

2. September 2004 (02.09.2004)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(72) Erfinder; und

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): ARZT, Joachim [DE/DE]; Plauensche Strasse 54, 08468 Reichenbach (DE). GNÜCHTEL, Albrecht [DE/DE]; F3, 4, 68159

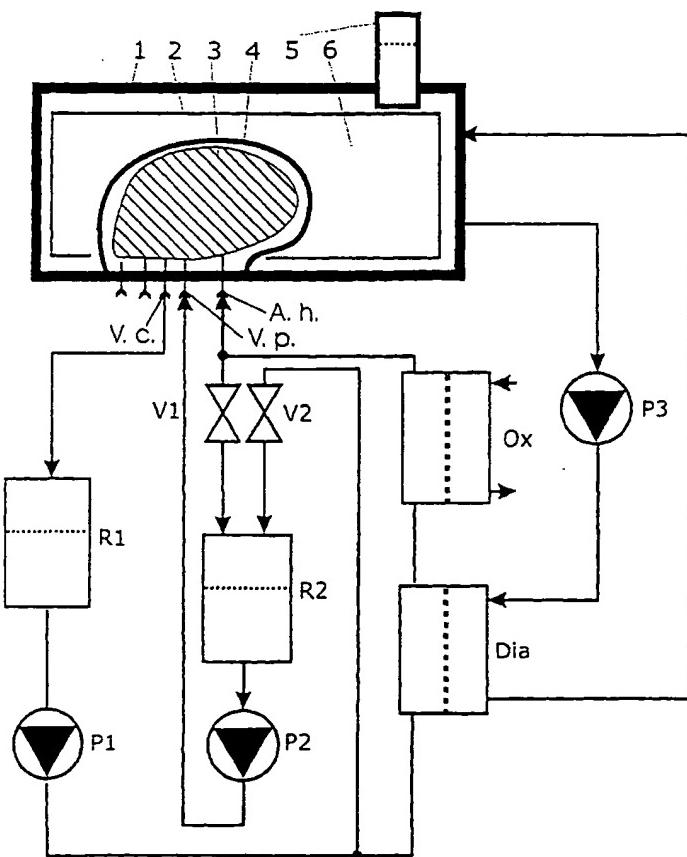
(30) Angaben zur Priorität:

103 40 487.2 3. September 2003 (03.09.2003) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: PERFUSION CIRCUIT

(54) Bezeichnung: PERFUSIONSKREISLAUF



(57) Abstract: The invention relates to an arrangement for a perfusion circuit for extracorporeally preserving vitality or regenerating organs, extremities or tissue lobuli (in the following organs) for use during transplants or during extracorporeal liver support or for biochemical or pharmacological analysis of isolated organs (3). The arrangement is comprised of an organ perfusion chamber (1) having a controllable temperature device (2) and an organ (3) stored therein, whereby the organ (3) is surrounded by an impermeable protective covering (4) and, in addition, is completely surrounded by a storage liquid (5). The arrangement also has a vitality-preserving circuit comprising a perfusate circuit, a oxygenator Ox, a dialyzer Dia, a dialyzate circuit, and a heat exchanger WT. The perfusate circuit consists of one or two pumps (P1, P2), of two valves (V1, V2) for dosing the perfusate partial flows and for setting the mixing ratio, said setting being independent of the dosing, during the preparation of perfusate for physiologically supplying the organ (3), and consists of no more than two reservoirs (R1, R2) for collecting the perfusate.

WO 2005/022995 A1 oder für biochemische oder pharmakologische Untersuchung an isolierten Organen (3). Die Anordnung besteht aus einer Organperfusionskammer

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Anordnung für einen Perfusionskreislauf zur extrakorporalen Vitalerhaltung oder Regenerierung von Organen, Extremitäten oder Gewebeplatten (im folgenden Organe) für den Einsatz bei Transplantationen oder bei extrakorporaler Leberunterstützung

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



Mannheim (DE). THIELE, Christine [DE/DE]; Wahnsdorfer Stasse 6b, 01129 Dresden (DE). SCHÖN, Michael [DE/DE]; Kleiststrasse 47, 04157 Leipzig (DE).

(74) Anwalt: KAUFMANN, Sigfrid; Loschwitzer Strasse 28, 01309 Dresden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(1) mit einer regelbaren Temperatureinrichtung (2) und einem darin eingelagerten Organ (3), wobei das Organ (3) von einer impermeablen Schutzhülle (4) ummantelt und im weiteren vollständig von einer Lagerflüssigkeit (5) umgeben ist, mit einem vitalerhaltenden Kreislauf umfassend einen Perfusatkreislauf, einen Oxygenator (Ox), einen Dialysator (Dia), einem Dialysatkreislauf und einen Wärmetauscher (WT). Der Perfusatkreislauf besteht aus einer oder zwei Pumpen (P1, P2) und zwei Ventilen (V1,V2) zur Dosierung der Perfusatteilströme und der davon unabhängigen Einstellung des Mischungsverhältnisses bei der Perfusataufbereitung für eine physiologische Versorgung des Organs (3) und aus höchstens zwei Reservoir (R1, R2) zur Sammlung des Perfusates (20).

Perfusionskreislauf

Die Erfindung betrifft einen Perfusionskreislauf zur extrakorporalen Vitalerhaltung oder Regenerierung von Organen, Extremitäten oder Gewebelappen (im folgenden 5 Organe) für den Einsatz bei Transplantationen oder bei extrakorporaler Leberunterstützung oder für biochemische oder pharmakologische Untersuchung an isolierten Organen.

Einrichtungen für die Perfusion isolierter Organe sind bekannt.

10 In großem Umfang durchgesetzt hat sich die hypotherme Konservierung bei 0 bis 4°C. Unter Verwendung verschiedenen Konservierungslösungen lassen sich Konservierungszeiten von über 24 Stunden erzielen. Eine Organregenerierung ist jedoch mit diesem Standardverfahren nicht möglich. Für Organe
15 nicht-herzschlagender Spender ist die hypotherme Konservierung ungeeignet.

Für die Vitalerhaltung oder Regenerierung von Organen nicht-herzschlagender Spender setzt man normotherme Perfusionseinrichtungen ein. Organe hirntoter Spender können ebenfalls normotherm perfundiert vital erhalten werden.

20 Nach DE 44 07 863 C2 besteht eine Perfusionseinrichtung aus zwei getrennten Kreislaufsystemen, einem Perfusat- und einem Dialysatkreislauf, dem ein Oxygenator zugeordnet ist, sowie einer Einrichtung zur Spülreinigung. Letztere erfolgt zwischendurch nach jeweiliger Abschaltung der beiden anderen Kreisläufe. Jedem
25 Kreislauf ist eine Pumpe zugeordnet. Vorschlagsgemäß wird bei einer Temperatur von 21°C gearbeitet. Die im Tierversuch konservierte Vorderpfote eines Schweins lag im Sprühstrahl des Perfusats in einer luftdicht geschlossenen Kammer.

30 Gemäß WO 99/15011 A1 wird das Perfusat zentral aufbereitet, d. h., temperiert, oxygeniert und dialysiert. Es wird mit einer Pumpe von einer Hauptleitung aus auf die zur Durchströmung des Organs notwendige Zahl von Leitungen aufgeteilt. Bei der Konservierung von Lebern sind Zuleitungen zur Vena portae und zur Arteria hepatica vorgesehen. Beide erhalten also dasselbe, mit Sauerstoff angereicherte Perfusat, wobei das jeweilige Strömungsvolumen vom Strömungswiderstand der Leber-

gefäß bestimmt wird. Die Leber liegt in einer Perfusionskammer. Das aus der Vena cava ausströmende Perfusat strömt über die Leber in die Kammer und von dort in einen zentralen Sammelbehälter.

- 5 Neuhaus, P. entwickelte Anfang der 80er Jahre eine geschlossene und druckoszillierende Leberperfusion (Extrakorporale Leberperfusion: Entwicklung und Erprobung eines neuen Modells - Habilitationsschrift. 1982; Medizinische Hochschule Hannover). Hierbei befindet sich die Leber, von einer Kunststoffhülle geschützt, in einer flüssigkeitsgefüllten, geschlossenen Organperfusionskammer, auf die von außen zyklische Druckschwankungen, welche Atemexkursionen nachahmen, angelegt werden. Die Gefäßlumina folgen den künstlichen intraabdominellen Druckschwankungen. Das Perfusionsergebnis kann durch diese Perfusionstechnik, insbesondere in der Läppchenperipherie, deutlich verbessert werden. Des weiteren wird die großflächige Ausbildung von unterperfundierten Arealen vermieden, die bedingt durch die 10 Größe und das damit verbundene Gewicht von Schweinelebern bei der herkömmlichen Lagerung auf der Unterseite auftreten.
- 15

Schön, M. R. verwendet in einer Perfusionseinrichtung eine solche flüssigkeitsgefüllte geschlossene Perfusionskammer mit zyklischen Druckschwankungen zur normothermen extrakorporalen Leberperfusion (Transplantation von Lebern nicht-herzschlagender Spender im Schweineleber-Transplantationsmodell - Habilitationsschrift 1999. Humboldt Universität zu Berlin). Die Organperfusionskammer wird von Wasser durchströmt, das mit einem externen Wärmetauscher auf etwa 37°C erwärmt wird. Dieser Kreislauf ist zusätzlich zum Perfusionskreislauf erforderlich. Das Perfusat wird nach dem Durchgang durch das Organ wie üblich gesammelt, danach weitergeleitet und temperiert. Ein Teil wird oxygeniert und dialysiert. Dieser Teilstrom wird etwa zur Hälfte direkt der Arteria hepatica zugeführt und zur anderen Hälfte mit dem verbliebenen Reststrom des Perfusats über eine Pumpenanordnung gemischt. Das Mischperfusat wird über einen weiteren Wärmetauscher in die Vena portae geleitet.

30 Jeder Teilkreislauf enthält mindestens eine Pumpe, einen Wärmetauscher und mindestens ein Reservoir, um eine physiologische Dosierung und Aufbereitung der Perfusatteilströme in die Vena portae einerseits und die Arteria hepatitis andererseits zu erreichen. In dieser Arbeit konnte mit dieser Einrichtung im Experiment nachgewie-

sen werden, daß die normotherme Konservierung eine Alternative zur Kaltkonservierung ist und zwar, sowohl allgemein als auch bevorzugt zur Verwendung von Lebern nicht-herzschlagender Spender.

- 5 Der physiologischen Versorgung des Organs kommt dieses Kreislaufsystem nahe; allerdings scheint der hohe apparative Aufwand einer weiteren Annäherung an die natürliche Physiologie hinderlich.

Aufgabe der Erfindung ist es, einer natürlichen physiologischen Versorgung des Organs bislang unerreicht nahe zu kommen und diesen Standard betriebssicher aufrechtzuerhalten. Um Schädigungen des isolierten Organs zu vermeiden, ist es insbesondere notwendig, eine Blutschädigung durch Apparaturen möglichst auszuschließen oder zumindest nachhaltig zu vermindern und die durch lange Verweilzeiten des oxygenierten Perfusates unkontrollierbaren Nebeneffekte, die sich nachteilig auf die Vitalerhaltung des extrakorporalen Organs auswirken, zu verhindern.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die kennzeichnenden Merkmale des Hauptanspruches gelöst. Weitere vorteilhafte Ausführungen ergeben sich aus den nachfolgenden Ansprüchen.

20 Der Erfindung liegt der Gedanke zugrunde, einen nachteiligen Einfluß von Apparaturen, Fremdoberflächen und Hilfsaggregaten zu vermeiden. Einem weiteren Gedanken der Erfindung folgend wird die Verweilzeit von oxygeniertem Perfusat gering gehalten. Überraschend wurde festgestellt, daß ein erfindungsgemäß geringerer apparativer Aufwand dazu beiträgt, die Blutschädigung zu vermindern und so den vitalerhaltenden Kreislauf den natürlichen physiologischen Verhältnissen weiter anzupassen.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß bei einer Perfusionseinrichtung zur extrakorporalen Konservierung von Organen mit einem Perfusionskreislauf und einem Dialysatkreislauf das Dialysat durch die Organperfusionskammer geführt ist. Das Organ ist dabei von einer Schutzhülle aus Kunststoff geschützt eingelagert. Das Dialysat wird im Kreislauf durch den Dialysator geführt. Dabei kann zwar die Schadstoffkonzentration im Dialysat ansteigen, sie bleibt jedoch in beherrschbaren

Grenzen. Durch die Größe der Organperfusionskammer bleibt die Temperatur relativ konstant. Sie kann mit einer regelbaren, großflächigen Temperatureinrichtung bei relativ geringer Leistung temperiert werden. Die so in einfacher Weise eingestellte Temperatur kann auch zur Temperierung des Perfusats genutzt werden. Hierzu wird 5 das Dialysat in einer bevorzugten Ausführung als Wärme- bzw. Kältequelle an wenigstens einen Wärmetauscher angeschlossen.

Im weiteren liegt der Erfindung der Gedanke zugrunde, im Perfusionskreislauf wenigstens ein Stellventil zur Einstellung des Verhältnisses der Teilströme durch den 10 und zu dem wenigstens einen Eingang des zu konservierenden Organs vorzusehen.

Die Mischung des Perfusats erfolgt betriebssicher in einem der beiden Reservoirs. Der Kreislauf ist digital durch einen Prozeßrechner gesteuert. Der einfache Aufbau und die Übersichtlichkeit des vitalerhaltenden Kreislaufes gemäß der Erfindung ermöglicht in vorteilhafter Weise eine manuelle Steuerung, insbesondere im Notbetrieb, die gleichfalls betriebssicher durchgeführt werden kann. 15

Mit einer Anordnung gemäß der Erfindung wird gegenüber dem Stand der Technik mindestens eine weitere Pumpe bzw. Kreislauf eingespart.

20 Insbesondere für biochemische oder pharmakologische Untersuchungen werden Anordnungen gemäß der Erfindung gekoppelt und parallel geschaltet. Dabei werden wesentliche technische Aggregate, also Pumpen, Ventile und Reservoirs und die medizinischen Aggregate, also der Dialysator und/oder der Oxygenator gemeinsam von den gekoppelten Einzelkomponenten verwendet. Mit dieser gekoppelten Anordnung wird eine äquivalente Versuchsanordnung realisiert. 25

Die folgenden Ausführungsbeispiele zeigen auf, wie gemäß der Erfindung eine unabhängige Dosierung verschiedener Perfusate auf mehr als einen Organeingang zu erreichen ist.

30

Im folgenden wird ein Ausführungsbeispiel der Erfindung anhand der beigefügten Zeichnungen näher erläutert.

Es zeigt

Fig. 1 eine Schemadarstellung der Anordnung, insbesondere nach Anspruch 4 am Beispiel einer Leber

Fig. 2 eine Schemadarstellung der Anordnung, insbesondere nach Anspruch 5 am Beispiel einer Leber

5 Fig. 3 eine Schemadarstellung der Anordnung, insbesondere nach Anspruch 6 am Beispiel einer Leber

Fig. 4 eine Schemadarstellung der Anordnung, insbesondere nach Anspruch 6 am Beispiel eines Herzens

In allen Figuren ist die Organperfusionskammer 1 in Höhe des Organs 3 geschnitten
10 und in einer Draufsicht dargestellt.

Zunächst wird auf Figur 1 Bezug genommen.

Ein zu konservierendes, isoliertes Organ 3 liegt durch eine Schutzhülle 4 geschützt in einer kastenförmigen Organperfusionskammer 1. Eine regelbare Temperatureinrichtung 2 ist als eine Heizmatte ausgeführt und befindet sich auf dem Boden der Organperfusionskammer 1. Die Organperfusionskammer 1 ist vollständig mit Dialysat 6 gefüllt und dient als Dialysatspeicher. Zur Reinigung des Perfusates folgt ein durch eine Pumpe P3 angetriebener Dialystkreislauf mit dem Dialysator Dia. Beim Durchlauf durch den Dialysator Dia wird das Perfusat nicht nur bestimmungsgemäß gereinigt, sondern dabei auch temperiert.
20

Im Ausführungsbeispiel ist das Organ 3 eine Leber. Sie hat die beiden Eingänge Vena portae V.p. und Arterie hepatica A.h. und den Ausgang Vena cava V.c., durch die das Perfusat wie unten erläutert ein- bzw. austritt. Weitere Sekundärausgänge, beispielgebend für die Galle, sind nicht dargestellt. Die Organperfusionskammer 1 wird analog zu Neuhaus zyklischen Druckschwankungen zur Nachbildung einer intraabdominalen Atemexkursion unterworfen.
25

Das aus der Vena cava V.c. austretende Perfusat wird im Reservoir R1 gesammelt und mit der Pumpe P1 weitergeleitet. Ein Teil strömt über das Ventil V2 in ein zweites Reservoir R2. Der andere Teil wird über den Dialysator Dia und einen Oxygenator Ox geführt. Der dialysierte, oxygenisierte und temperierte Teilstrom des Perfusats liegt zum einen direkt am Eingang der Arterie hepatica A.h. und zum anderen an einem weiteren Stellventil V1 an. Die über die Ventile V1 und V2 geleiteten Perfusat-teilströme vermischen sich in einem Reservoir R2.
30

Das Mischperfusat wird mit einer Pumpe P2 in die Vena portae V.p. geleitet. Mit den zwei Pumpen P1 und P2, den Stellventilen V1 und V2 und dem Reservoir R2 ist eine unabhängige Dosierung der Teilströme durch die Organgefäße, also hier die Lebergefäß, realisiert.

- 5 Senkrecht auf der Perfusionskammer 1 ist als Mittel zur Füllstandsanzeige beispielgebend ein Steigrohr 5 aufgesetzt. In Fig. 1 und den beiden anderen Figuren ist dieses Steigrohr um 90° in die Blattebene gedreht.
- 10 Mehrere Meßsonden nehmen Kenngrößen und Parameter des Kreislaufes, beispielgebend Füllstand, Druck, Temperatur auf und ermöglichen, daß diese Signale für eine Anzeigeeinrichtung oder einer digitalen Prozeßsteuerung verarbeitbar sind.

- 15 Im weiteren wird auf Figur 2 Bezug genommen.
- Bei dieser Variante wurde gegenüber dem vorgehenden Ausführungsbeispiel das Reservoir R2 und die Pumpe P2 eingespart. Die Mischung des Perfusates für die Vena portae V.p. erfolgt über einen Y-Konnektor, den Zuleitungen für das Organ.

- 20 Eine dritte Ausführung gemäß Fig. 3 kommt ebenfalls ohne Reservoir R2 aus. Die über die Ventile V1 und V2 fließenden Teilströme werden im Reservoir R1 gesammelt. Diese Variante hat wie bei der ersten Ausführung nach Fig. 1 mit dem Reservoir R1 eine Pufferung, wodurch eine unabhängige Dosierung der Teilströme gleichfalls gesichert ist.

- 25 Im Gegensatz zu den beiden ersten Ausführungen befinden sich der Oxygenator Ox und der Dialysator Dia in getrennten Zweigen. Die Temperierung der Perfusates erfolgt wie bisher im Dialysatorzweig. Um das Perfusat auch beim Durchlauf durch den Oxygenator Ox zu temperieren ist ein Wärmetauscher WT vorgesehen. Der Wärmetauscher WT ist an den Dialysatkreislauf angeschlossen. In einer Weiterbildung dieser Ausführungsform kann auf das Ventil V2 ohne einen Verlust der physiologischen Versorgung des extrakorporalen Organs 3 verzichtet werden.

Eine vierte Ausführung gemäß Fig. 4 ist analog zu Fig. 3 aufgebaut. Es zeigt als eingelagertes extrakorporales Organ 3 ein Herz mit der Arteria pulmonalis A.p und Vena

pulmonalis V.p. als Zuleitung und die Vena cava V.c. und Aorta als Ableitung des Perfusates. Zusätzlich ist eine Verbindung zwischen der Arteria pulmonalis A.p. oder der Aorta zum Reservoir R1 vorgesehen.

Die in den Zeichnungen verwendeten Bezugszeichen haben folgende Bedeutung:

- 1 Organperfusionskammer
- 2 regelbare Temperatureinrichtung
- 5 3 Organ
- 4 Schutzhülle
- 5 Füllstandsanzeige
- 6 Lagerflüssigkeit - Dialysat

10 Technische Komponenten:

- V1, V2 Ventile
- R1, R2 Reservoir
- P1, P2 Perfusatpumpen
- P3 Dialysatpumpe
- 15 WT Wärmetauscher

Medizinische Hauptkomponenten:

- Ox Oxygenator
- Dia Dialysator

20

Venöse Zugänge:

- V.p. Vena portae
- V.c. Vena cava

25 Arterielle Zugänge:

- A.p. Arteria pulmonalis
- A.h. Arteria hepatica
- Aorta

Patentansprüche

1. Anordnung für einen Perfusionskreislauf zur extrakorporalen Vitalerhaltung oder Regenerierung von Organen (3) mindestens bestehend aus einer Organperfusionskammer (1) mit einer regelbaren Temperatureinrichtung (2) und einem darin eingelagerten Organ (3), wobei das Organ (3) von einer impermeablen Schutzhülle (4) ummantelt und im weiteren vollständig von einer Lagerflüssigkeit (5) umgeben ist,
5 mit einem vitalerhaltenden Kreislauf umfassend einen Perfusatkreislauf, einen Oxygenator (Ox), einen Dialysator (Dia), einem Dialysatkreislauf und einen Wärmetauscher (WT)
10 dadurch gekennzeichnet, daß
in dem Perfusatkreislauf eine oder zwei Pumpen (P1, P2) und ein oder zwei Ventile (V1, V2) zur Dosierung der Perfusatteilströme und der davon unabhängigen Einstellung des Mischungsverhältnisses bei der Perfusataufbereitung für eine physiologische Versorgung des Organs (3) angeordnet sind und er höchstens über zwei Reservoir (R1, R2) zur Sammlung des Perfusates verfügt.
15
20 2. Anordnung nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß Mischung des Perfusates in einem der Reservoir (R1) oder (R2) erfolgt.
25
3. Anordnung nach Anspruch 1 und Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Perfusatkreislauf wenigstens ein Stellventil (V1) oder (V2) vorgesehen ist, mit dem das Verhältnis der Teilströme durch den Dialysator (Dia) und/oder dem Oxygenator (Ox) und zu dem wenigstens einen Eingang des zu konservierenden Organs (3) einstellbar ist.
30
35 4. Anordnung nach den Ansprüchen 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß beide Ventile (V1) und (V2) vor einem Reservoir (R2) angeordnet sind, der Ausgang des Reservoirs (R2) über eine Pumpe (P2) mit der Vena portae (V.p.) verbunden ist, der Ausgang der Vena cava (V.c.) über ein Reservoir (R1) und eine Pumpe (P1) an einer Verbindung zwischen dem Ventil (V2) und dem Eingang des Dialysators (Dia) liegt und das im Dialysator (Dia), Oxygenator (Oxy), und Wärmetauscher (WT) dialy-

sierte, oxygenisierte, und temperierte Perfusat an eine Verbindung zwischen dem Ventil (V1) und der Arteria hepatica (A.h.) angeschlossen ist.

5. Perfusionseinrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausgänge der Ventile (V1) und (V2) direkt an die Vena portae (V.p.) angeschlossen sind.
10. Perfusionseinrichtung nach den Ansprüchen 1 und 2 dadurch gekennzeichnet, daß der Ausgang der Vena cava (V.c.) mit einem Reservoir (R1) verbunden ist, beide Ventile (V1) und (V2) vor diesem Reservoir (R1) angeordnet sind, der Ausgang des Reservoirs (R1) zum einen über eine Pumpe (P1), den Oxygenator (Ox) und den Wärmetauscher (WT) erstens mit dem Ventil (V1) und der Arteria hepatica (A.h.) und zweitens mit dem Dialysator (Dia) und zum anderen über eine Pumpe (P2) und den Dialysator (Dia) mit dem Ventil (V2) und der Vena portae (V.p.) verbunden ist.
15. Anordnung nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß in der Organperfusionskammer (1) eine regelbare Temperatureinrichtung (2) vorgesehen ist.
20. 8. Anordnung nach Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß die regelbare Temperatureinrichtung (2) als Heizmatte ausgeführt ist.
25. 9. Anordnung nach Anspruch 7 dadurch gekennzeichnet, daß die regelbare Temperatureinrichtung (2) in die Bewandlung der Organperfusionskammer (1) integriert ist.
30. 10. Anordnung nach den Ansprüchen 1 und 2 und einen oder mehreren der genannten Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Dialysat als Wärme- bzw. Kältequelle an wenigstens einen Wärmetauscher (WT) zur Temperierung des Perfusats angeschlossen ist.
11. Anordnung nach einem oder mehreren der genannten Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß durch Meßsonden eine Aufnahme von Kenngrößen erfolgt, welche von einer Anzeigeeinheit oder einer Prozeßsteuerung verarbeitbar sind.

12. Anordnung nach einem oder mehreren der genannten Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Organperfusionskammer (1) ein Mittel (6) zur Anzeige ihres Füllungsgrads aufweist.

5

13. Anordnung nach einem oder mehreren der genannten Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Anordnungen nach Anspruch 4, 5 oder 6 parallel gekoppelt sind.

10 14. Anordnung nach Anspruch 13 dadurch gekennzeichnet, daß Pumpen (P1, P2), Ventile (V1, V2), Reservoir (R1, R2), Dialysator (Dia), und/oder der Oxygenator (Oxy) von gekoppelten Anordnungen gemeinsam genutzt sind.

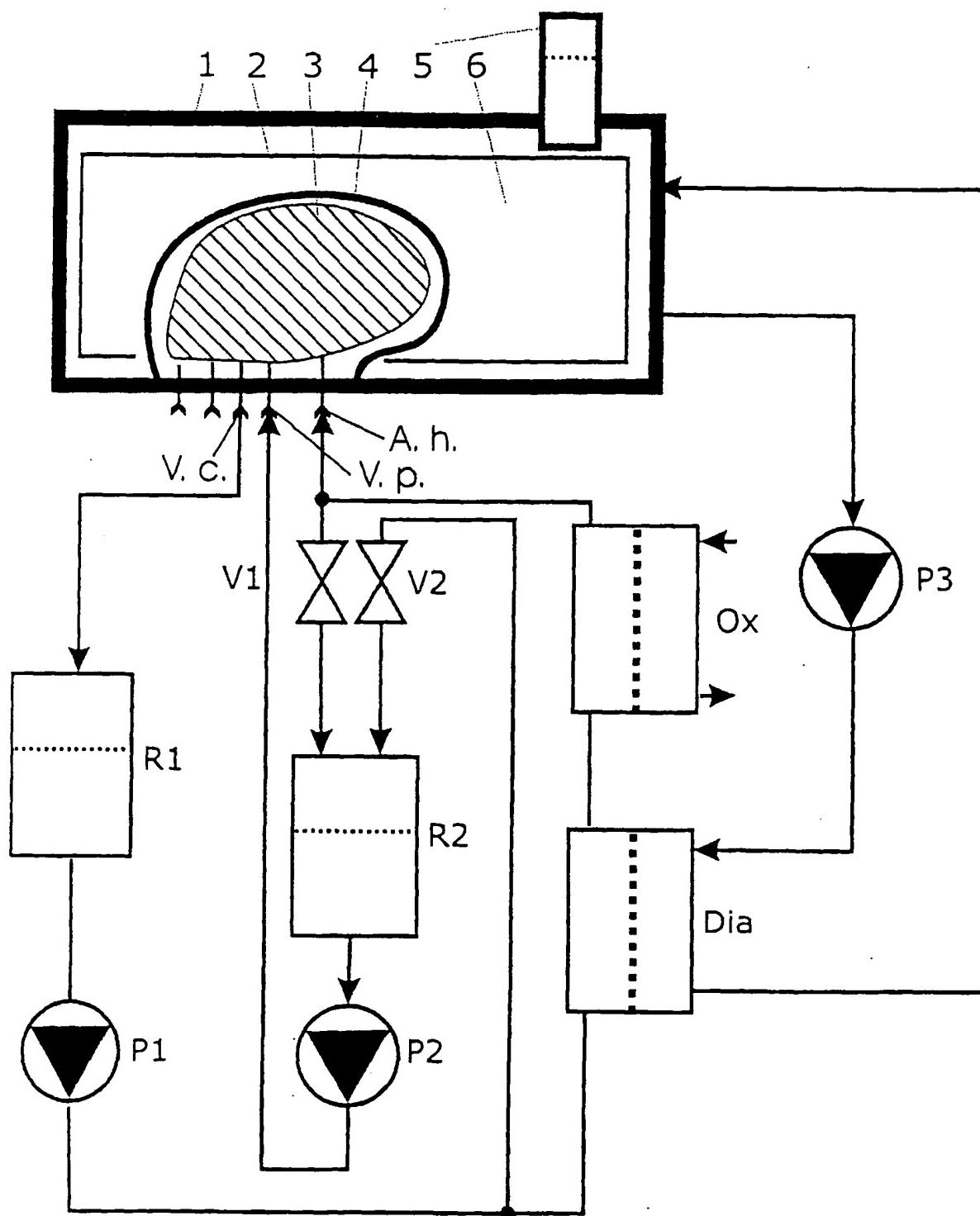


Fig. 1

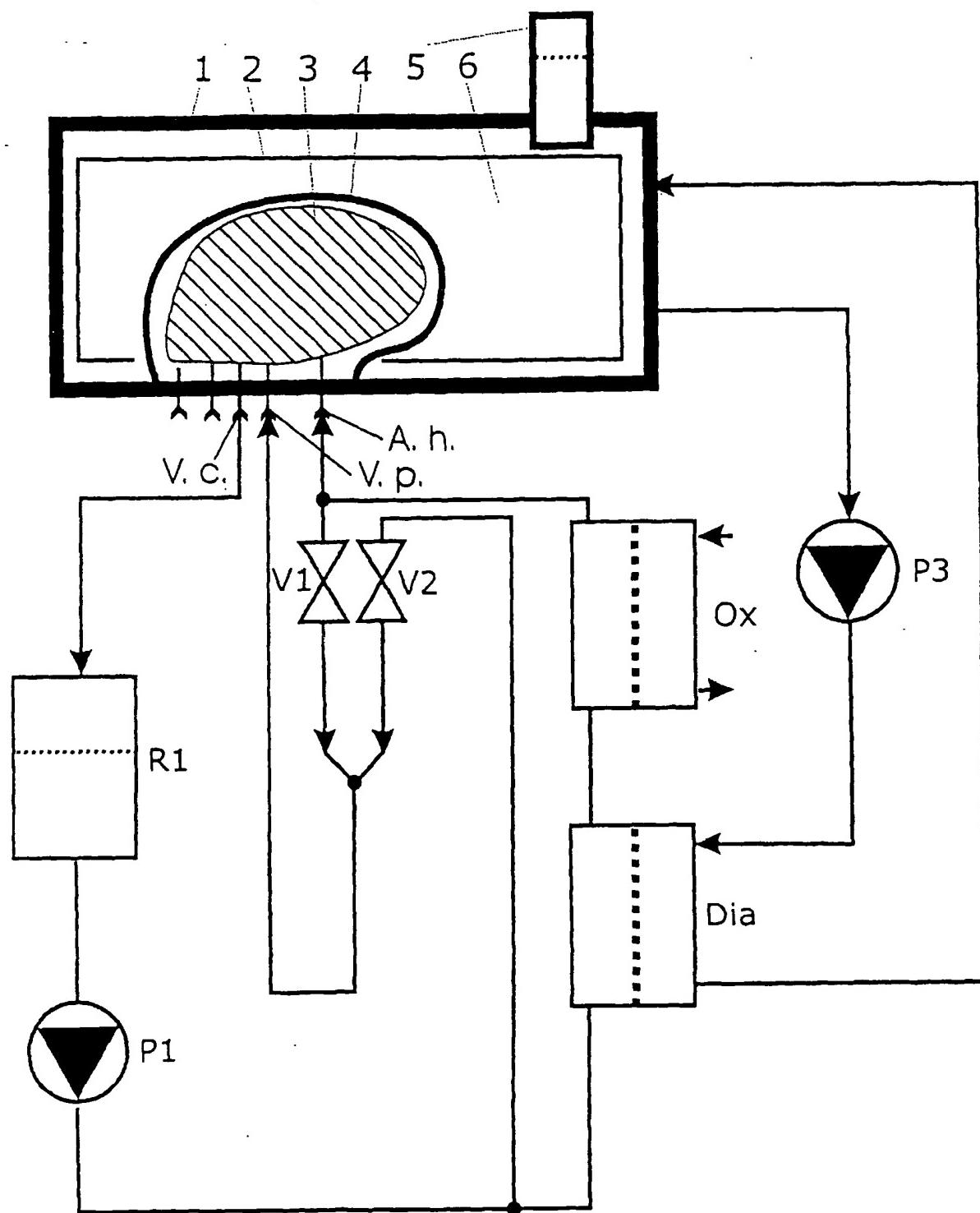


Fig. 2

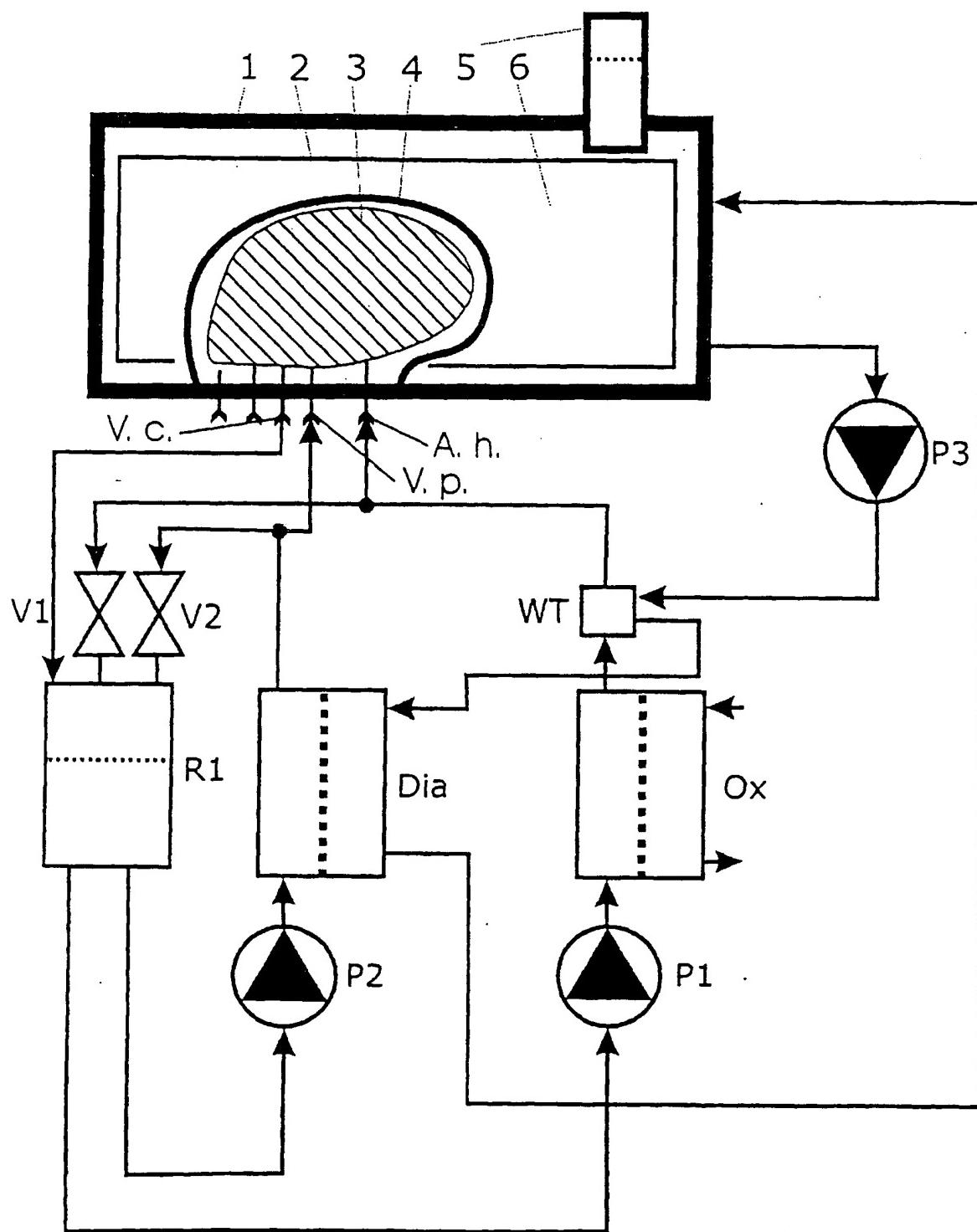


Fig. 3

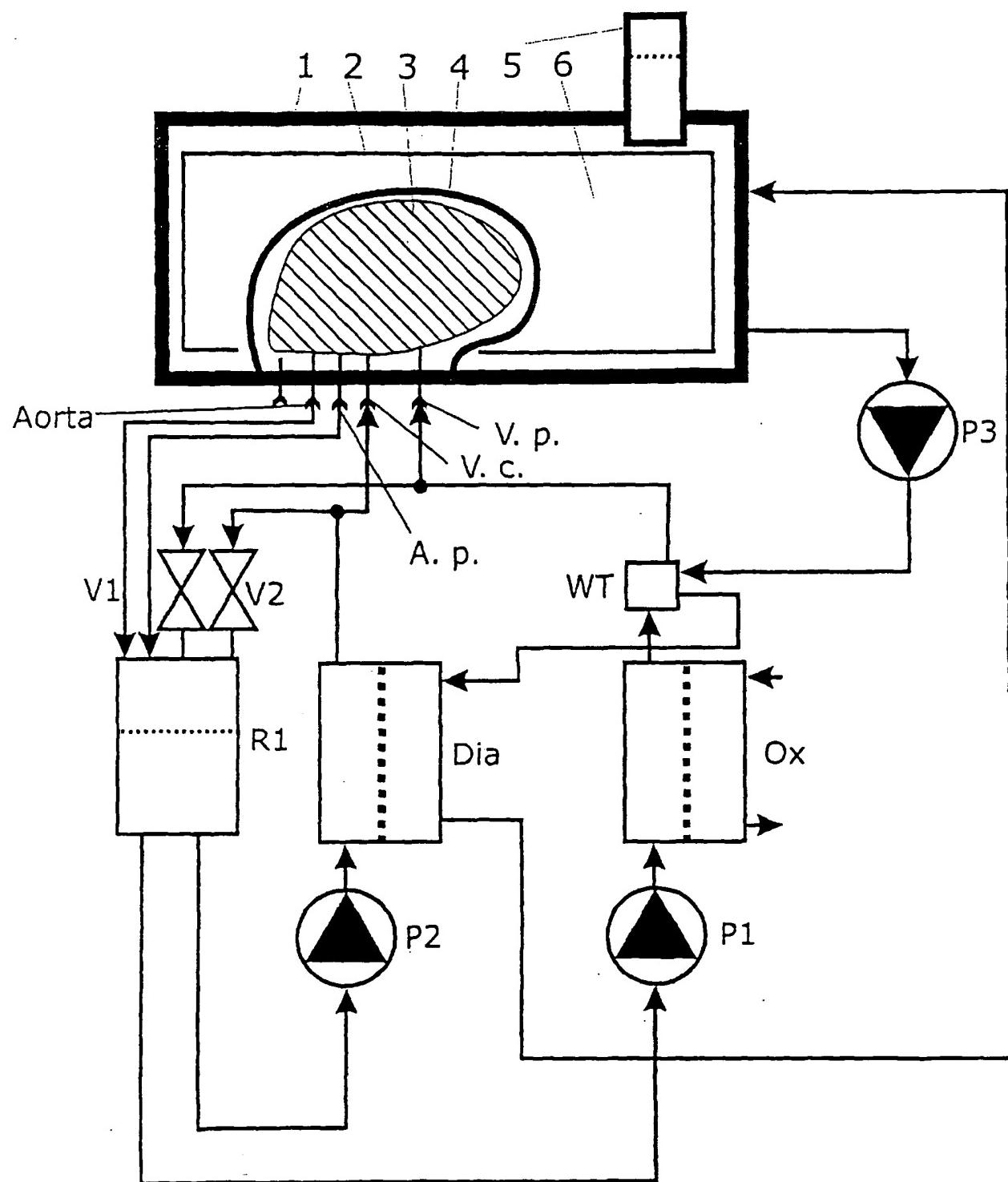


Fig. 4

BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

101/DE2004/001945

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A01N1/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/60936 A (UNIV CAMBRIDGE TECH ; BUTLER ANDREW (GB); FRIEND PETER (GB); REES MICH) 19 October 2000 (2000-10-19) page 4, line 23 - page 5, line 7 page 11, line 23 - page 12, line 7 page 19, line 27 - page 21, line 5; figure 1	1-3,10
A	WO 99/15011 A (HASSANEIN WALEED H) 1 April 1999 (1999-04-01) cited in the application page 11, line 5 - page 16, line 6; figure 1	1-14
A	WO 94/28710 A (MAYER BERNDT) 22 December 1994 (1994-12-22) cited in the application page 4, line 30 - page 6, line 6; figure 1	1-14
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 January 2005

Date of mailing of the international search report

07/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, J

BEST AVAILABLE COPY
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE2004/001945

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MICHAEL R. SCHÖN: "Transplantation von Lebern nicht-herzschlagender Spender im Schweineleber-Transplantationsmodell" 1999, (HABILITATIONSSCHRIFT) HUMBOLDT-UNIVERSITÄT , BERLIN , XP002314065 cited in the application page 16, paragraph 1 - page 18, paragraph 3; figure 1 page 36, paragraph 3 - page 41; figure 10 -----	1-14

BEST AVAILABLE COPY**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE2004/001945

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0060936	A 19-10-2000	AU CA EP WO	3665800 A 2369159 A1 1168913 A1 0060936 A1		14-11-2000 19-10-2000 09-01-2002 19-10-2000
WO 9915011	A 01-04-1999	US US AT AU AU CA DE DE DK EP ES JP PT WO	6100082 A 6046046 A 253819 T 728233 B2 9504298 A 2304598 A1 69819759 D1 69819759 T2 1017274 T3 1017274 A1 2210825 T3 2001516768 T 1017274 T 9915011 A1		08-08-2000 04-04-2000 15-11-2003 04-01-2001 12-04-1999 01-04-1999 18-12-2003 23-09-2004 22-03-2004 12-07-2000 01-07-2004 02-10-2001 30-04-2004 01-04-1999
WO 9428710	A 22-12-1994	DE AT AU DE WO EP JP JP US RU	4407863 A1 146652 T 7183594 A 9422008 U1 9428710 A1 0702515 A1 2849473 B2 8511012 T 5786136 A 2134962 C1		08-12-1994 15-01-1997 03-01-1995 28-08-1997 22-12-1994 27-03-1996 20-01-1999 19-11-1996 28-07-1998 27-08-1999

BEST AVAILABLE COPY
INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001945

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A01N1/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00/60936 A (UNIV CAMBRIDGE TECH ; BUTLER ANDREW (GB); FRIEND PETER (GB); REES MICH) 19. Oktober 2000 (2000-10-19) Seite 4, Zeile 23 – Seite 5, Zeile 7 Seite 11, Zeile 23 – Seite 12, Zeile 7 Seite 19, Zeile 27 – Seite 21, Zeile 5; Abbildung 1 -----	1-3,10
A	WO 99/15011 A (HASSANEIN WALEED H) 1. April 1999 (1999-04-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 11, Zeile 5 – Seite 16, Zeile 6; Abbildung 1 ----- -/-	1-14

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

19. Januar 2005

07/02/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Klaver, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001945

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
A	WO 94/28710 A (MAYER BERNDT) 22. Dezember 1994 (1994-12-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 30 - Seite 6, Zeile 6; Abbildung 1 -----	1-14
A	MICHAEL R. SCHÖN: "Transplantation von Lebern nicht-herzschlagender Spender im Schweineleber-Transplantationsmodell" 1999, (HABILITATIONSSCHRIFT) HUMBOLDT-UNIVERSITÄT, BERLIN, XP002314065 in der Anmeldung erwähnt Seite 16, Absatz 1 - Seite 18, Absatz 3; Abbildung 1 Seite 36, Absatz 3 - Seite 41; Abbildung 10 -----	1-14

BEST AVAILABLE COPY**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE2004/001945

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0060936	A	19-10-2000	AU CA EP WO	3665800 A 2369159 A1 1168913 A1 0060936 A1		14-11-2000 19-10-2000 09-01-2002 19-10-2000
WO 9915011	A	01-04-1999	US US AT AU AU CA DE DE DK EP ES JP PT WO	6100082 A 6046046 A 253819 T 728233 B2 9504298 A 2304598 A1 69819759 D1 69819759 T2 1017274 T3 1017274 A1 2210825 T 2001516768 T 1017274 T 9915011 A1		08-08-2000 04-04-2000 15-11-2003 04-01-2001 12-04-1999 01-04-1999 18-12-2003 23-09-2004 22-03-2004 12-07-2000 01-07-2004 02-10-2001 30-04-2004 01-04-1999
WO 9428710	A	22-12-1994	DE AT AU DE WO EP JP JP US RU	4407863 A1 146652 T 7183594 A 9422008 U1 9428710 A1 0702515 A1 2849473 B2 8511012 T 5786136 A 2134962 C1		08-12-1994 15-01-1997 03-01-1995 28-08-1997 22-12-1994 27-03-1996 20-01-1999 19-11-1996 28-07-1998 27-08-1999